

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-269146

(43) 公開日 平成11年(1999)10月5日

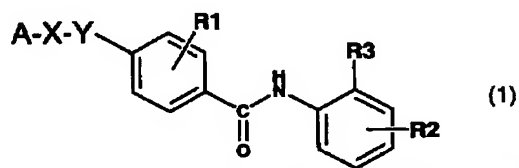
(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I
C 0 7 D 213/30		C 0 7 D 213/30
207/333		207/333
213/38		213/38
213/40		213/40
213/82		213/82
審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 21 頁) 最終頁に続く		
(21) 出願番号	特願平10-75349	(71) 出願人 000005887 三井化学株式会社 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号
(22) 出願日	平成10年(1998)3月24日	(72) 発明者 鈴木 常司 千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式 会社内
		(72) 発明者 安藤 知行 千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式 会社内
		(72) 発明者 土屋 克敏 千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式 会社内
		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分化誘導剤

(57) 【要約】

【課題】 分化誘導作用を有する新規ベンズアミド誘導体を提供する。

【解決手段】 式(1)で示される新規ベンズアミド誘導体。

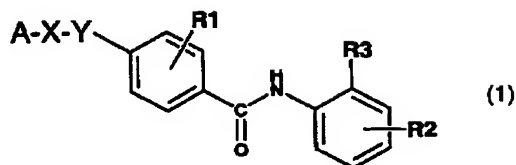


【効果】 本発明の新規ベンズアミド誘導体は分化誘導作用を有するため、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫感染症の治療および／または改善剤として有用である。特に、制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1) [化1]

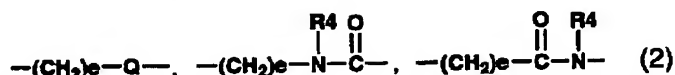
[化1]



【式中、Aは置換されていてもよいフェニル基または複素環（置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ

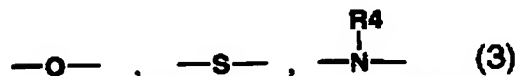
基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、炭素数1～4のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1～4個有する）を表し、Xは直接結合または式(2) [化2]

【化2】



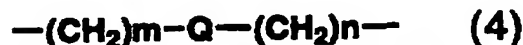
【式中、eは0～4の整数を表し、R4は水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表し、Qは式(3) [化3]

【化3】



【式中、R4は前記と同義。】で示される構造のいずれかを表す。】で示される構造のいずれかを表し、Yは式(4) [化4]

【化4】



【式中、mは1～4の整数を表し、Qは前記と同義であり、nは0～4の整数を表す。】で示される構造を表し、R1およびR2はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表し、R3は、アミノ基また

は水酸基を表す。】で表されるベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩。

【請求項2】 Xが式(5) [化5]

【化5】



【式中、eおよびQは前記と同義。】で示される構造のいずれかである請求項1記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩。

【請求項3】 Aが置換されていてもよいヘテロ環である請求項2記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩。

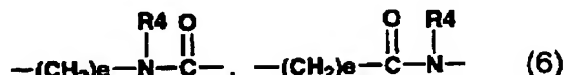
【請求項4】 Aが置換されていてもよいピリジル基である請求項3記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩。

【請求項5】 R1およびR2が水素原子である請求項4記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩。

【請求項6】 R3がアミノ基である請求項5記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩。

【請求項7】 Xが式(6) [化6]

【化6】



【式中、eおよびR4は前記と同義。】で示される構造のいずれかである請求項1記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩。

【請求項8】 Aが置換されていてもよいヘテロ環である請求項7記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩。

【請求項9】 Aが置換されていてもよいピリジル基である請求項8記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩。

【請求項10】 R1およびR2が水素原子である請求項9記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩。

【請求項11】 R3がアミノ基である請求項10記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩。

【請求項12】 請求項1～11のいずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する制癌剤。

【請求項13】 請求項1～11のいずれかに記載の化

化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する医薬品。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は分化誘導剤に関する。さらに詳しくは、本発明は新規ベンズアミド誘導体の分化誘導作用に基づく制癌剤およびその他の医薬品への利用に関する。

##### 【0002】

【従来の技術】現在、癌は死亡原因の中で心疾患、脳血管疾患を抜いて最大の原因となっており、これまで多くの研究が多額の費用と時間をかけて行われてきた。しかし、外科的手術、放射線療法、温熱療法など岐にわたる治療法の研究にも拘らず癌は克服されていない。その中で化学療法は癌治療の大きな柱の一つであるが、今日に至っても十分満足のゆく薬剤は見いだされておらず、毒性が低く治療効果の高い制癌剤が待ち望まれている。これまでの多くの制癌剤は細胞、主にDNAに作用し細胞毒性を発現することで癌細胞に傷害を与え、制癌効果を発揮している。しかし、癌細胞と正常細胞との選択性が十分でないため、正常細胞において発現する副作用が治療の限界となっている。

【0003】ところが制癌剤の中でも分化誘導剤は直接の殺細胞ではなく、癌細胞に分化を促し癌細胞の無限増殖を抑えることを目的としている。そのため癌の退縮においては直接細胞を殺す種類の制癌剤には及ばないが、低い毒性と異なる選択性が期待できる。実際、分化誘導剤であるレチノイン酸が治療に用いられ急性前骨髄性白血病で高い効果を示すことはよく知られている [Huangら; Blood, vol. 72, 567-572 (1988)、Castaingら; Blood, vol. 76, 1704-1709, (1990)、Warrellら; New Engl. J. Med. vol. 324, 1385-1393 (1991) など]。また、ビタミンD誘導体が分化誘導作用を示すことから制癌剤への応用も多く研究されている [Olssonら; Cancer Res. vol. 43, 5862-5867 (1983) 他]。

【0004】これらの研究を受けて、分化誘導剤であるビタミンD誘導体 (特開平6-179622号公報)、イソプレノ誘導体 (特開平6-192073号公報)、トコフェロール (特開平6-256181号公報)、キノン誘導体 (特開平6-305955号公報)、非環状

ポリイソプレノイド (特開平6-316520号公報)、安息香酸誘導体 (特開平7-206765号公報)、糖脂質 (特開平7-258100号公報) 等の制癌剤への応用が報告されている。しかしながら、これらの研究によっても癌治療上十分なレベルに達した薬剤はなく、各種の癌に対し有効で安全性の高い薬剤が強く望まれている。

##### 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、分化誘導作用を有し、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫感染症の治療および/または改善薬などの医薬品として有用な化合物を提供することにある。

【0006】本発明の目的は新規ベンズアミド誘導体、該誘導体を含有する制癌剤および該誘導体を含有する医薬品を提供することにある。

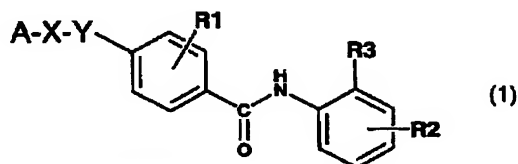
##### 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、分化誘導作用を有する新規ベンズアミド誘導体が抗腫瘍効果を示すことを見だし、本発明を完成させた。すなわち本発明は、[1]

式(1) [化7]

##### 【0008】

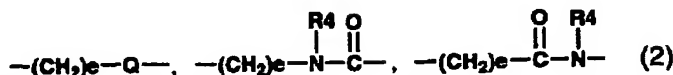
[化7]



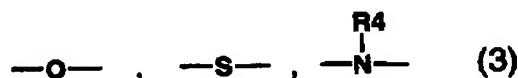
【式中、Aは置換されていてもよいフェニル基または複素環 (置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、炭素数1~4のアミノアルキル基、炭素数1~4のアルキルアミノ基、炭素数1~4のアシル基、炭素数1~4のアシルアミノ基、炭素数1~4のアルキルチオ基、炭素数1~4のパールフルオアルキル基、炭素数1~4のパールフルオアルキルオキシ基、カルボキシ基、炭素数1~4のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1~4個有する)を表し、Xは直接結合または式(2) [化8]

##### 【0009】

[化8]



[化9]



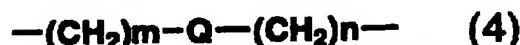
【式中、eは0~4の整数を表し、R4は水素原子または置換されていてもよい炭素数1~4のアルキル基を表し、Qは式(3) [化9]

##### 【0010】

(式中、R<sub>4</sub>は前記と同義。)で示される構造のいずれかを表す。)で示される構造のいずれかを表し、Yは式(4)【化10】

【0011】

【化10】



(式中、mは1～4の整数を表し、Qは前記と同義。nは0～4の整数を表す。)で示される構造を表し、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフロオロアルキル基、炭素数1～4のパーフロオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコシカルボニル基を表し、R<sub>3</sub>は、アミノ基または水酸基を表す。)で表されるベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、【2】 Xが式(5)

【化11】

【0012】

【化11】

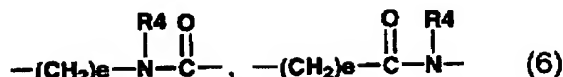


(式中、eおよびQは前記と同義。)で示される構造のいずれかである【1】記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、【3】 Aが置換されていてもよいヘテロ環である【2】記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、【4】 Aが置換されていてもよいピリジル基である【3】記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、【5】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が水素原子である【4】記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、【6】 R<sub>3</sub>がアミノ基である【5】記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、【7】 Xが式

(6)【化12】

【0013】

【化12】



(式中、eおよびR<sub>4</sub>は前記と同義。)で示される構造のいずれかである【1】記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、【8】 Aが置換されていてもよいヘテロ環である【7】記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、【9】 Aが置換されていてもよいピリジル基である【8】記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、【10】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が水素原子である【9】記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、【11】 R<sub>3</sub>がアミノ基である【10】記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、【12】

【1】～【11】のいずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する制癌剤であり、また、【13】 【1】～【11】のいずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する医薬品である。

【0014】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。本発明でいう炭素数1～4とは、単位置換基あたりの炭素数を表す。すなわち、例えばジアルキル置換の場合は、炭素数2～8を意味する。

【0015】式(1)で示される化合物における複素環とは、窒素原子または酸素原子または硫黄原子を1～4個を含む5員環または6員環からなる単環式複素環または2環式縮合複素環で、例えば単環式複素環としてはピ

リジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、キヌクリジン、テトラヒドロフラン、モルホリン、チオモルホリンなどを、2環式縮合複素環としてはキノリン、イソキノリン、ナフチリジン、フロピリジン、チエノピリジン、ピロロピリジン、オキサゾロピリジン、イミダゾロピリジン、チアゾロピリジンなどの縮合ピリジン環、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾールなどを挙げることができる。

【0016】ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

【0017】炭素数1～4のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などを挙げるすることができる。

【0018】炭素数1～4のアルコキシ基とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、アリルオキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などを挙げるすることができる。炭素数1～4のアミノアルキル基とは、例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノプロピル基などを挙げるすることができる。

【0019】炭素数1～4のアルキルアミノ基とは、例えばN-メチルアミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、

N, N-ジエチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N, N-ジイソプロピルアミノ基などを挙げることができる。

【0020】炭素数1～4のアシル基とは、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基を挙げることができる。

【0021】炭素数1～4のアシルアミノ基とは、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基などを挙げることができる。

【0022】炭素数1～4のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などを挙げることができる。

【0023】炭素数1～4のパーフルオロアルキル基とは、例えばトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基などを挙げることができる。

【0024】炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基とは、例えばトリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基などを挙げることができる。

【0025】炭素数1～4のアルコキシカルボニル基とは、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などを挙げることができる。

【0026】置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、s

ec-ブチル基、tert-ブチル基などやこれに置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1～4個有するものを挙げることができる。

【0027】薬理学的に許容される化合物の塩とは、この分野で常用される塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸や、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。

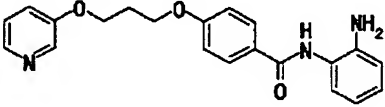
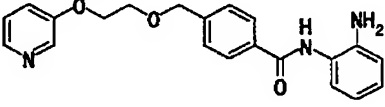
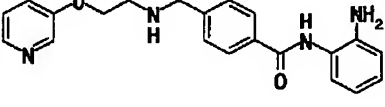
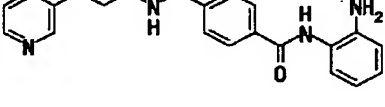
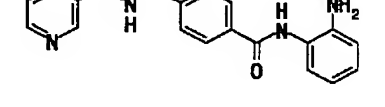
【0028】医薬品とは制癌剤の他、自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫感染症などの治療および/または改善薬を表す。

【0029】式(1)で表される化合物において不斉炭素を有する場合は、異なった立体異性形態またはラセミ形態を含む立体異性形態の混合物の形態で存在することができる。すなわち、本発明はこのように規定した種々の形態をも包含するが、これらも同様に有効成分化合物として用いることができる。

【0030】以下、本発明の式(1)で示される代表的化合物を表-1〔表1-表10〕に例示する。なお、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

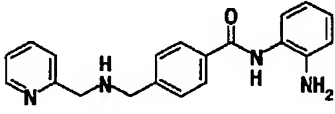
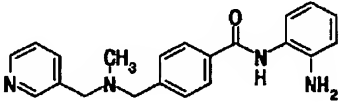
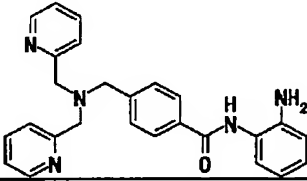
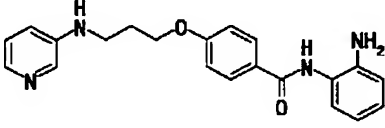
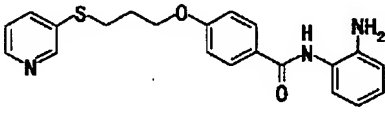
【0031】

【表1】表-1その1

化合物番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	

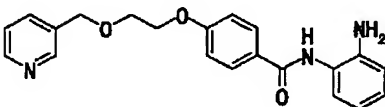
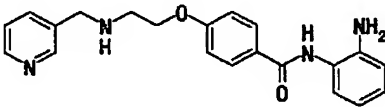
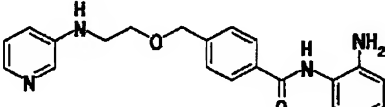
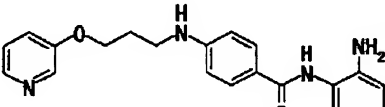
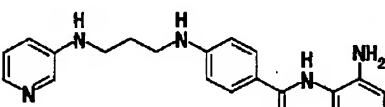
【0032】

【表2】表-1その2

化合物番号	構造式
6	
7	
8	
9	
10	

【0033】

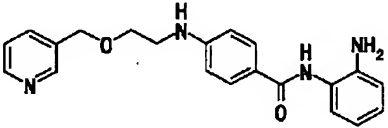
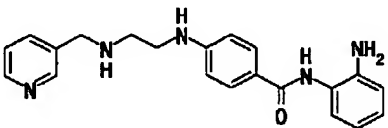
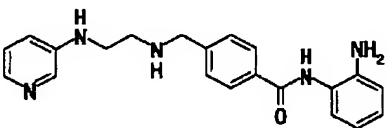
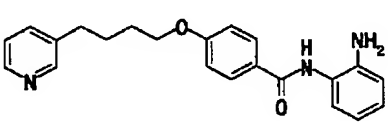
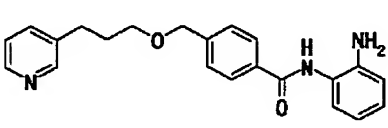
【表3】表-1その3

化合物番号	構造式
11	
12	
13	
14	
15	

【0034】

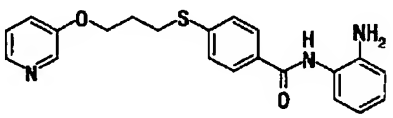
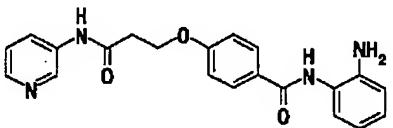
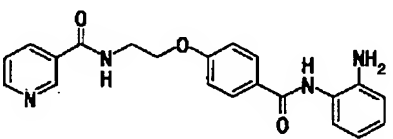
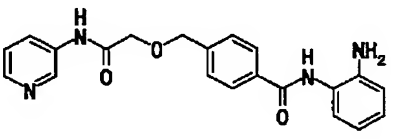
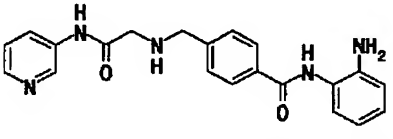
【表4】表-1その4



化合物番号	構造式
16	
化合物番号	構造式
17	
化合物番号	構造式
18	
化合物番号	構造式
19	
化合物番号	構造式
20	

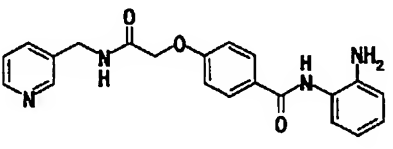
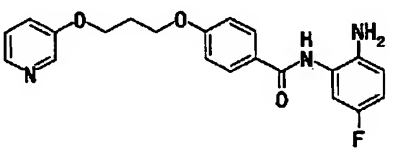
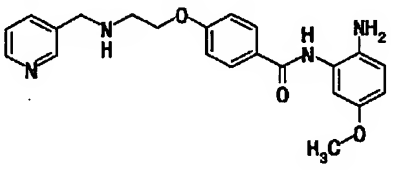
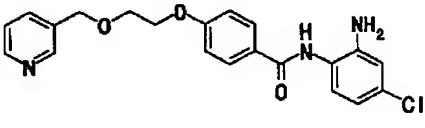
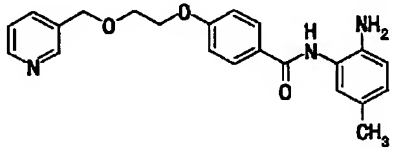
【0035】

【表5】表-1その5

化合物番号	構造式
21	
22	
23	
24	
25	

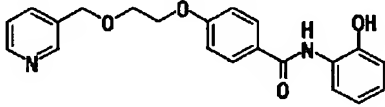
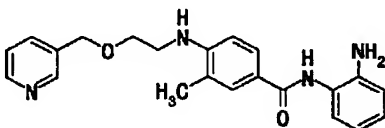
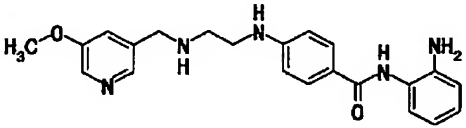
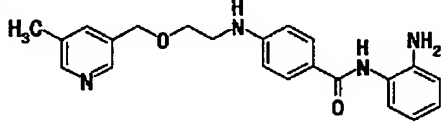
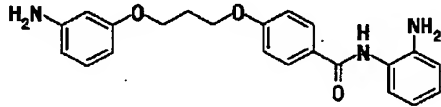
【0036】

【表6】表-1その6

化合物番号	構造式
26	
27	
28	
29	
30	

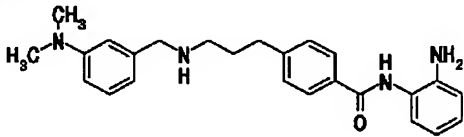
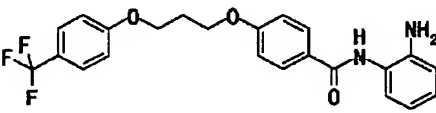
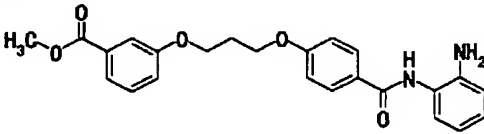
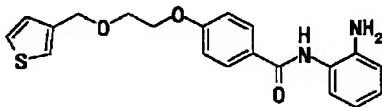
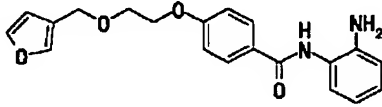
【0037】

【表7】表-1その7

化合物番号	構造式
31	
32	
33	
34	
35	

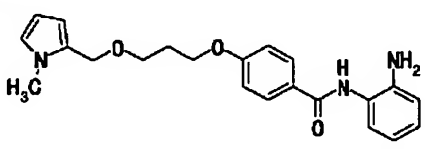
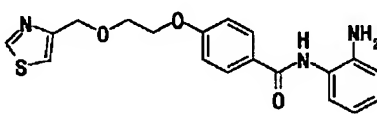
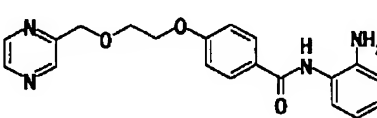
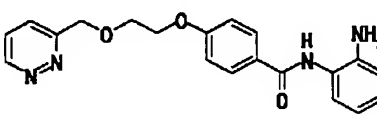
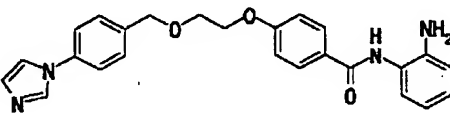
【0038】

【表8】表-1その8

化合物番号	構造式
36	
化合物番号	構造式
37	
化合物番号	構造式
38	
化合物番号	構造式
39	
化合物番号	構造式
40	

【0039】

【表9】表-1その9

化合物番号	構造式
41	
42	
43	
44	
45	

【0040】

【表10】表-1その10

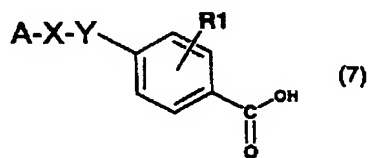
化合物番号	構造式
46	
47	
48	
49	
50	

本発明の化合物は、例えば下記のような方法により製造することができる。

(a) 式(7) [化13]

【0041】

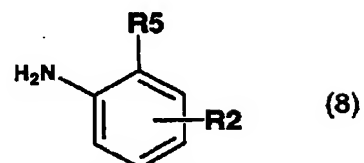
【化13】



【式中、A、X、YおよびR1は前記と同義。】で示される化合物と式(8) [化14]

【0042】

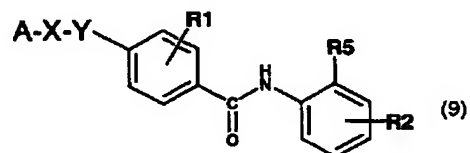
【化14】



【式中、R2は前記と同義。R5はtert-ブトキシカルボニル基などの通常のペプチド形成反応に用いられる保護基で保護されたアミノ基またはベンジル基などの通常のペプチド形成反応に用いられる保護基で保護された水酸基を表す。】で示される化合物を縮合反応に付して得られる式(9) [化15]

【0043】

【化15】

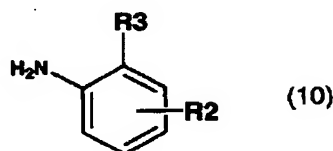


(式中、A、X、Y、R1、R2およびR5は前記と同義。)で示される化合物の保護基を除去することにより本発明の化合物を得ることができる。

(b) 式(7)で示される化合物と式(10) [化16]

【0044】

【化16】



(式中、R2およびR3は前記と同義。)で示される化合物を縮合反応に付すことによって本発明の化合物を得ることができる。

【0045】(a)および(b)の縮合反応は、通常のペプチドにおけるアミド結合形成反応、例えば活性エステルまたは混合酸無水物または酸塩化物の方法によって実施することができる。例えば、式(7)で示される化合物と2、4、5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノールもしくは4-ニトロフェノールなどのフェノール類、またはN-ヒドロキシスクシイミド、N-ヒドロキシベンズotリアゾールなどのN-ヒドロキシ化合物を、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下に縮合させ、活性エステル体に変換した後、アミン成分[式

(8)で示される化合物または式(10)で示される化合物]と縮合させることによって行うことができる。

【0046】また、カルボン酸成分[式(7)で示される化合物]を塩化オキザリル、塩化チオニル、オキシ塩化リンなどと反応させ、酸塩化物に変換した後、アミン成分[式(8)で示される化合物または式(10)で示される化合物]と縮合させることによって行うことができる。

【0047】また、カルボン酸成分[式(7)で示される化合物]をクロロ炭酸イソブチル、メタンスルホンクロライドまたはp-ニトロベンゼンスルホンクロライドなどと反応させることによって混合酸無水物を得た後、アミン成分[式(8)で示される化合物または式

(10)で示される化合物]と縮合させることによって行うことができる。

【0048】さらにまた、当該縮合反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N、N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、ジエチルリン酸シアニド、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾロニウムクロライドなどのペプチド縮合試薬を単独で用いて行うこともできる。

【0049】反応は、通常-20~+50℃で0.5~48時間行う。用いられる溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフ

ラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミドの他、メタノール、エタノールなどのアルコール類またはこれらの混合物が挙げられる。必要により有機塩基例えば、トリエチルアミンまたはピリジンなどを加えて反応する。

【0050】式(9)で示される化合物の保護基の除去は、通常のペプチド形成反応に用いられる条件で行われる。例えば、式(9)においてR5が、tert-ブトキシカルボニル基で保護されたアミノ基の場合は、塩酸またはトリフルオロ酢酸などの酸で処理することにより脱保護反応を行うことができる。

【0051】式(1)で示される化合物の塩は、式(1)で示される化合物を製造する反応で得ることもできるが、薬理学的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。その酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸などの無機酸や、酢酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸を挙げることができる。これらの塩もまたフリー体の式(1)の化合物と同様に本発明の有効成分化合物として用いることができる。

【0052】式(1)で示される化合物は、反応混合物から通常の分離手段、例えば抽出法、再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの方法により単離精製することができる。

【0053】本発明の新規ベンズアミド誘導体は分化誘導作用を有しており、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫感染症などの治療および/または改善剤として有用である。ここで悪性腫瘍とは急性白血病、慢性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、マクログロブリン血症などの造血器腫瘍の他、大腸癌、脳腫瘍、頭頸部癌、乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、膵癌、膵島細胞癌、腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮癌、絨毛癌、甲状腺癌、悪性カルチノイド腫瘍、皮膚癌、悪性黒色腫、骨肉腫、軟部組織肉腫、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽細胞腫などの固形腫瘍が挙げられる。自己免疫疾患とはリウマチ、腎炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、ヒト自己免疫生リンパ球増殖性リンパ節症、免疫芽細胞性リンパ節症、クローン病、潰瘍性大腸炎などを示す。皮膚病とは乾せん、アトピー、湿疹、アトピー性皮膚炎などを示す。寄生虫感染症とは、マラリア感染症などの寄生虫の感染によって引き起こされる疾患を示す。なお、本発明の対象疾患はこれらに限定されることはない。

【0054】本発明の有効成分化合物は、医薬品として有用であり、これらは一般的な医療製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各



種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）および坐剤等が挙げられる。

【0055】錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロピルアルコール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、カルメロースカルシウム、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、タルク、ステアリン酸塩、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用することができる。さらに錠剤については、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶性被包錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0056】丸剤の形態に成形するに際しては、担体として従来この分野で公知のものを広く使用できる。その例としては、例えば結晶セルロース、乳糖、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン等の結合剤、カルメロースカルシウム、カンテン等の崩壊剤等が挙げられる。

【0057】カプセル剤は、常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0058】注射剤として調製する場合、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているもの、例えば水、エタノール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用することができる。この場合等張性の溶液を調製するのに必要な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0059】坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用することができる。その例としては、例えば半合成グリセリド、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ポリエチレングリコール等を挙げるることができる。

【0060】さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

【0061】本発明のこれらの医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量は、特に限定されずに広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1～70重量%、好ましくは約5～50重量%とするのがよい。

【0062】本発明のこれら医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には、経口投与され、注射剤の場合は、単独またはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合は直腸内投与される。

【0063】本発明のこれら医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量としては、体重1kg当り、一日約0.0001～100mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約0.001～1,000mgの範囲で含有されることが望ましい。

【0064】本発明の式(1)で表される化合物およびその塩は、薬理学的に効果を示す投与量において毒性を示さない。

#### 【0065】

【実施例】以下に本発明を実施例で詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、表題の括弧内の番号は詳細な説明に例示した化合物の番号である。

#### 【0066】実施例1

N-(2-アミノフェニル)-4-[3-(ピリジン-3-イルオキシ)プロポキシ]ベンズアミド (表-1: 化合物番号1) の合成

(1-1) 4-ヒドロキシ安息香酸エチル1.0g (6mmol)、3-ブromopropanol 0.84g (6mmol)、トリフェニルホスフィン1.6g (6mmol)のTHF(20ml)溶液に、アゾジカルボン酸ジエチルエステル1.1g (6mmol)を加え1時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、酢酸エチルと水で分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、4-(3-ブromopropanol)安息香酸エチル1.1g(収率63%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.38(3H, t, J=7.3Hz), 2.29-2.39(2H, m), 3.61(2H, t, J=6.6Hz), 4.17(2H, t, J=5.9Hz), 4.35(2H, q, J=7.3Hz), 6.92(2H, d, J=8.8Hz), 8.00(2H, d, J=8.8Hz)。

【0067】(1-2) 水素化ナトリウム(60%油性) 70mg (1.8mmol)をDMF(5ml)に懸濁し、-15℃に冷却した。これに、3-ヒドロキシピリジン170mg (1.8mmol)のDMF(2ml)溶液を滴下した。30分間攪拌後、工程(1-1)の化合物500mg (1.8mmol)のDMF(3ml)溶液を滴下した。5時間攪拌後、反応溶液に酢酸エチルと水を加えた。有機層を生理食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して4-[3-(ピリジン-3-イルオキシ)プロポキシ]安息香酸エチル0.5g(収率95%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.38(3H, t, J=7.3Hz), 2.26-2.88(2H, m), 4.19-4.25(4H, m), 4.34(2H, q, J=7.3Hz), 6.94(2H, d, J=9.5Hz), 7.20-7.22(2H, m), 8.00(2H, d, J=8.8Hz), 8.21-8.23(1H, m), 8.33(1H, br. s).

【0068】(1-3) 工程(1-2)の化合物460mg (1.5mmol)をメタノール4mlに溶解した。これに、水酸化リチウム67mg (1.6mmol)水溶液(2ml)を加え、50℃で5時間反応した。反応液を濃縮後、希塩酸水溶液で中和(pH5)した。析出した白色固体を濾集し、4-[3-(ピリジン-3-イルオキシ)プロポキシ]安息香酸350mg(収率83%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.19-2.24(2H, m), 4.19-4.24(4H, m), 7.03(2H, d, J=8.8Hz), 7.29-7.43(2H, m), 7.88(2H, d, J=8.8Hz), 8.16(1H, d, J=4.4Hz), 8.30(1H, d, J=2.9Hz).

【0069】(1-4) o-フェニレンジアミン108g (1.0mol)のジオキサン(1000ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(500ml)を加え、氷冷下、ジ-tert-ブチルジカーボネート218g (1.1mol)のジオキサン(500ml)溶液を加えた。室温で6時間攪拌後、一晚放置した。溶媒を1/2容にまで濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム)で精製し、得られた固体をエチルエーテルで洗浄することによりN-tert-ブトキシカルボニル-o-フェニレンジアミン68.4g(収率32%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51(9H, s), 3.75(2H, s), 6.26(1H, s), 6.77(1H, d, J=8.1Hz), 6.79(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.00(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.27(1H, d, J=8.1Hz).

【0070】(1-5) 工程(1-3)の化合物170mg (0.6mmol)、トリエチルアミン0.15ml、4-ジメチルアミノピリジン13mgのアセトニトリル(5ml)溶液にp-ニトロベンゼンスルホンクロリド140mgを加え20分間攪拌した。これに、工程(1-4)の化合物130mgを加え、10時間攪

拌した。反応液をクロロホルムにて希釈した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;酢酸エチル)で精製し、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[3-(ピリジン-3-イルオキシ)プロポキシ]ベンズアミド160mg(収率55%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51(9H, s), 2.28-2.37(2H, m), 4.20-4.26(4H, m), 6.89-6.98(3H, m), 7.11-7.24(5H, m), 7.75(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 7.93(2H, d, J=8.8Hz), 8.21-8.24(1H, m), 8.33-8.34(1H, m), 9.05(1H, br. s).

【0071】(1-6) 工程(1-5)の化合物130mgをジオキサン3mlに溶解し、4℃に冷却した。これに、4規定塩酸-ジオキサン溶液1mlを加え、3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、N-(2-アミノフェニル)-4-[3-(ピリジン-3-イルオキシ)プロポキシ]ベンズアミド100mg(定量的)を白色固体として得た。

mp. 165-168℃.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.20-2.25(2H, m), 4.07-4.25(4H, m), 4.86(2H, s), 6.56-6.62(1H, m), 6.76-6.79(1H, m), 6.93-7.15(4H, m), 7.30-7.43(2H, m), 7.96(2H, d, J=8.8Hz), 8.16-8.32(2H, m), 9.54(1H, s).

【0072】実施例2

N-(2-アミノフェニル)-4-[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エトキシメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号2)の合成

(2-1) 水素化ナトリウム(60%油性)2.2gのDMF(60ml)懸濁液に3-ヒドロキシピリジン5g(52mmol)を加え、4℃で30分間攪拌した。これにブromo酢酸エチル5.8ml(52mmol)を加え、6時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルと水を加え分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;酢酸エチル)で精製し、(ピリジン-3-イルオキシ)酢酸エチル4.3g(収率45%)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.30(3H, t, J=7.3Hz), 4.28(2H, q, J=7.3Hz), 4.67(2H, s), 7.18-7.24(2H, m), 8.27-8.35(2H, m).

【0073】(2-2) 水素化リチウムアルミニウム0.5g(13mmol)のTHF(20ml)懸濁液を-78℃に冷却し、工程(2-1)の化合物1.2g(6.6mmol)を加えた。3時間攪拌後、水を加えて攪拌した。不溶物を濾過により除いた後、濃縮して2-(ピリジン-3-イルオキシ)エタノール0.8g

(収率 86%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.00 (2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.22-7.27 (2H, m), 8.23 (1H, t,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 8.32-8.36 (1H, m).

【0074】(2-3) 水素化ナトリウム (60%油性) 30mg の DMF (3ml) 懸濁液を 4℃ に冷却後、工程 (2-2) の化合物 100mg (0.7mmol) を加えた。室温に戻し 30 分間撹拌した後、再び 4℃ に冷却した。これに 4-ブロモメチル安息香酸メチルを加え、室温にて 5 時間反応した。反応液を濃縮後、酢酸エチルと水で分配した。有機層を生理食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。これを、シリカゲルクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル) で精製し、4-[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エトキシメチル]安息香酸メチル 88mg (定量的) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.86-3.89 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.20-4.24 (2H, m), 4.69 (2H, s), 7.18-7.26 (2H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.03 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.22-8.25 (1H, m), 8.34-8.36 (1H, m).

【0075】(2-4) 工程 (2-3) の化合物 80mg (0.3mmol) をメタノール 0.5ml に溶解し、水酸化リチウム 13mg (0.3mmol) の水溶液 (0.3ml) を加えた。6 時間撹拌した後、反応液を濃縮した。濃縮物をジクロロメタン 4ml に懸濁し、オキサリルクロリド 0.1ml を加え、2 時間撹拌した。反応溶液を濃縮後、さらにトルエンを加え 2 回共沸した。これにジクロロメタン 3ml を加え、さらに実施例 1 の工程 (1-4) の化合物 100mg (0.48mmol) とピリジン 0.4ml のジクロロメタン (2ml) 溶液を加え、1 時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配した。有機層を生理食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル) にて精製を行い、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エトキシメチル]ベンズアミド 122mg (収率 97%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.51 (9H, s), 3.86-3.90 (2H, m), 4.21-4.24 (2H, m), 4.70 (2H, s), 6.88 (1H, m), 7.13-7.26 (6H, m), 7.46 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.79-7.82 (1H, m), 7.95 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.22-8.24 (1H, m), 8.34 (1H, m), 9.18 (1H, br. s).

【0076】(2-5) 工程 (2-4) の化合物 110mg (0.23mmol) のジクロロメタン (1ml) 溶液を 4℃ に冷却後、10%トリフルオロ酢酸-ジクロロメタン溶液 1ml を加え、4 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、分配した。有機層を生理食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、N-(2-アミノフェ

ニル)-4-[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エトキシメチル]ベンズアミド 88mg (定量的) を淡黄色固体として得た。

mp. 112-114℃.

$^1\text{H}$  NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.96-3.90 (2H, m), 4.21-4.24 (2H, m), 4.70 (2H, s), 6.78-6.87 (2H, m), 7.21-7.36 (4H, m), 7.47 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.89 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, br. s), 8.21-8.24 (1H, m), 8.31-8.33 (1H, m).

#### 【0077】実施例 3

N-(2-アミノフェニル)-4-{[2-(ピリジン-3-イルオキシ)-エチルアミノ]メチル}ベンズアミド (表-1: 化合物番号 3) の合成

(3-1) 実施例 2 の工程 (2-1) の化合物 0.59g (3.3mmol) と 4-アミノメチル安息香酸メチル 0.60g (3.0mmol) のキシレン (6ml) 懸濁液に、DBU 0.98ml (6.6mmol) を加え 80℃ で 3 時間加熱撹拌した。これに酢酸エチル 50ml を加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10ml を加え洗浄した後に、飽和食塩水 10ml で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。これにメタノール及びジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより 4-{[2-(ピリジン-3-イルオキシ)アセチルアミノ]メチル}安息香酸メチルを 0.65g (収率 72%) 得た。 $^1\text{H}$  NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.91 (3H, s), 4.61 (2H, s), 4.62 (2H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, s), 7.17-7.30 (2H, m), 7.35 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.01 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.31 (1H, dd,  $J=1.5, 4.4\text{Hz}$ ), 8.35 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ).

【0078】(3-2) 工程 (3-1) の化合物 0.6g (2mmol) の THF 溶液にボラン-ジメチルスルフィド錯体 0.44ml (4.8mmol) を加え、4 時間加熱還流した。反応液に濃塩酸 10 滴を加え、40℃ で 3 時間撹拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 10:1) で精製し、4-{[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチルアミノ]メチル}安息香酸メチル 0.37g (収率 64%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.04 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.91 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.13 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 7.16-7.24 (2H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.01 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.21-8.23 (1H, m), 8.31-8.32 (1H, m).

【0079】(3-3) 工程 (3-2) の化合物 0.36g (1.25mmol) のジオキサン (10ml) - 水 (5ml) 溶液に、3 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.5ml を加えた。氷冷下、ジ-tert-ブチルジカーボネート 330mg (1.5mmol) を加えた。室温に戻し 2 時間撹拌した後、反応液に酢酸エチルと生

理食塩水を加え、分配した。有機層を生理食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル）で精製し、4-tert-ブトキシカルボニル-[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチルアミノ]メチル安息香酸メチルO. 45 g (収率93%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.41 (major 9H, s), 1.51 (minor 9H, s), 3.57 (minor 2H, br. s), 3.67 (major 2H, br. s), 3.92 (3H, s), 4.08 (minor 2H, br. s), 4.17 (major 2H, br. s), 4.61 (2H, s), 7.14-7.23 (2H, m), 7.31 (2H, br. s), 7.98-8.01 (2H, m), 8.21-8.26 (2H, m). 回転異性体の混合物。

【0080】(3-4) 工程(3-3)の化合物O. 45 g (1.1 mmol)のメタノール(4 ml)溶液に水酸化リチウム50 mg (1.2 mmol)の水溶液(2 ml)を加え、60℃で2時間攪拌した。室温まで冷却後、希塩酸で中和(pH 4)した。反応液を濃縮後、酢酸エチルと飽和食塩水を加え分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をアセトニトリル10 mlに溶解し、トリエチルアミンO. 33 ml、4-ジメチルアミノピリジン26 mgを加えた。さらにp-ニトロベンゼンスルホンクロリドO. 26 gを加え30分攪拌した。これに、実施例1の工程(1-4)の化合物O. 25 g (1.2 mmol)を加え3時間攪拌した。反応液を濃縮した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル）で精製を行い、N-[2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチルアミノ]メチル}ベンズアミドO. 34 g (収率56%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.50 (18H, s), 3.57 (minor 2H, br. s), 3.67 (major 2H, br. s), 4.07-4.23 (2H, m), 4.62 (2H, s), 7.12-7.32 (8H, m), 7.79 (1H, m), 7.90 (2H, d, J=8.2Hz), 8.20-8.22 (2H, m), 9.18 (1H, br. s). 回転異性体の混合物。

【0081】(3-5) 工程(3-4)の化合物O. 33 g (0.58 mmol)のジオキサン(5 ml)溶液に4規定塩酸-ジオキサン2 mlを加え2時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してN-(アミノフェニル)-4-{[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチルアミノ]メチル}ベンズアミドO. 21 g (定量的)を得た。

mp. (amorphous).

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.04 (2H, t, J=4.9Hz), 3.95 (2H, s), 4.13 (2H, t, J=4.6Hz), 6.81-6.86 (2H, m), 7.0

6-7.11 (1H, m), 7.19-7.33 (3H, m), 7.46 (2H, d, J=8.2Hz), 7.86 (2H, d, J=7.9Hz), 8.20-8.22 (1H, m), 8.28-8.29 (1H, m).

実施例3と同様の方法により、実施例4から実施例8の化合物を合成した。以下に、化合物の融点(mp.)、<sup>1</sup>H NMRの測定値を示す。

#### 【0082】実施例4

N-(2-アミノフェニル)-4-[(3-ピリジン-3-イルプロピルアミノ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩 (表-1: 化合物番号4の塩酸塩)

mp. 192℃(dec.).

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.13 (2H, t, J=7.3Hz), 2.95-2.98 (4H, m), 4.23 (2H, s), 7.30-7.42 (2H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 7.78 (2H, d, J=8.1Hz), 8.01-8.06 (1H, m), 8.18 (2H, d, J=8.1Hz), 8.51-8.54 (1H, m), 8.80-8.91 (2H, m), 9.79 (2H, br. s), 10.63 (1H, s).

#### 【0083】実施例5

N-(2-アミノフェニル)-4-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド 塩酸塩 (表-1: 化合物番号5の塩酸塩)

mp. (amorphous).

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.32 (2H, s), 4.38 (2H, s), 7.30-7.90 (7H, m), 8.15 (2H, d, J=8.0Hz), 8.50 (2H, d, J=8.1Hz), 8.82 (1H, d, J=1.5Hz), 8.99 (1H, s), 10.16 (2H, br. s), 10.56 (1H, s).

#### 【0084】実施例6

N-(2-アミノフェニル)-4-{[(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド 塩酸塩 (表-1: 化合物番号6の塩酸塩)

mp. (amorphous).

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.33 (4H, s), 7.32-7.45 (2H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.60 (2H, d, J=7.3Hz), 7.73 (2H, d, J=8.1Hz), 7.93 (1H, ddd, J=1.5, 7.3, 6.6Hz), 8.19 (2H, d, J=8.1Hz), 9.90 (2H, br. s), 10.64 (1H, br. s).

#### 【0085】実施例7

N-(2-アミノフェニル)-4-[(メチル-ピリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩 (表-1: 化合物番号7の塩酸塩)

mp. (amorphous).

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.60 (3H, s), 4.40-4.80 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.44 (1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 7.63 (1H, d, J=6.6Hz), 7.84 (2H, d, J=8.1Hz), 7.54 (1H, d, J=7.3Hz), 7.98 (1H, dd, J=5.1, 7.3Hz), 8.22 (2H, d, J=8.1Hz), 8.72 (1H, d, J=8.1Hz), 8.93 (1H, d, J=5.1Hz), 9.14 (1H, s), 10.7 (1H, s).

#### 【0086】実施例8

N-(2-アミノフェニル)-4-[(ビス-ピリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩 (表-1: 化合物番号8の塩酸塩)

mp. (amorphous).

$^1\text{H}$  NMR (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 4.06 (2H, br. s), 4.31 (4H, br. s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.85-7.95 (2H, m), 8.05 (2H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 8.20-8.35 (2H, m), 8.78 (2H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 10.53 (1H, br. s).

#### 【0087】薬理試験例1

A2780細胞に対する分化誘導作用試験

アルカリフォスファターゼ (ALP) 活性の上昇は、ヒト大腸癌細胞の分化の指標として知られており、例えば酪酸ナトリウムがALP活性を上昇させることが知られている [Youngら; Cancer Res.、45、2976 (1985)、Moritaら; Cancer Res.、42、4540 (1982)]。そこでALP活性を指標に分化誘導作用の評価を行った。

(実験方法) 96穴プレートに15,000ヶ/wellとなるように、A2780細胞を0.1mlずつまき、翌日培地にて段階希釈した被験薬の溶液を0.1mlずつ添加した。3日間培養後、プレート上の細胞をTBS緩衝液 (20mM Tris, 137mM NaCl, pH 7.6) で2回洗浄した。ついで、0.6mg/mlの濃度のp-ニトロフェニルホスフェイト (9.6% ジエタノールアミン、0.5mM  $\text{MgCl}_2$  (pH 9.6)) 溶液を0.05mlずつ添加し、室温で30分インキュベートした。3規定水酸化ナトリウム水溶液0.05mlで反応を停止した後、405nmの吸光度を測

定し、ALP活性の上昇を惹起する薬物の最小濃度 (ALPmin) を求めた。

(実験結果) 実験結果を、表-2 [表11] に示した。

#### 【0088】

【表11】表-2: A2780細胞に対する分化誘導作用

供試化合物	ALPmin ( $\mu\text{M}$ )
実施例1の化合物	0.03
実施例2の化合物	1
実施例3の化合物	0.3
実施例4の化合物	10
実施例5の化合物	10
実施例6の化合物	10
実施例7の化合物	3
実施例8の化合物	1

#### 【0089】

【発明の効果】本発明の新規ベンズアミド誘導体は分化誘導作用を有し、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫感染症の治療および/または改善薬などの医薬品として有用である。特に制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.  $^6$

C07D 237/08  
241/12  
307/12  
307/42  
401/12

識別記号

213

F I

C07D 237/08  
241/12  
307/12  
307/42  
401/12

213

(72) 発明者 齋藤 明子

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬  
工業株式会社内

(72) 発明者 山下 俊

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬  
工業株式会社内

(72) 発明者 鞠子 幸泰

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬  
工業株式会社内